UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 147

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES GONADOTROPHINES URINAIRES CHEZ L'HOMME NORMAL

(Travail du Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juillet 1954

PAR

Maurice GIRARDEAU

Élève du Service de Santé de la Marine et des Colonies

Diplômé de Médecine Tropicale

né à Hanoï (Tonkin), le 6 Novembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*

TAYEAU, Professeur ..... *Juges*

TRAISSAC, Professeur ..... *Juges*

NEUZIL, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE SAMIE

21-23, rue Teulère

1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 147

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES GONADOTROPHINES URINAIRES CHEZ L'HOMME NORMAL

(Travail du Laboratoire de Pathologie générale et expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juillet 1954

PAR

Maurice GIRARDEAU

Élève du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Tropicale

né à Hanoï (Tonkin), le 6 Novembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*
TAYEAU, Professeur ..... *Juges*
TRAISSAC, Professeur ..... *Juges*
NEUZIL, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, rue Teulère

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIECHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Pathologie générale et expérimentale.	SARIC.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

Chargé des fonctions de Maître de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
id.	LENG-LÉVY.
id.	MORETTI.
id.	LAVIGNOLLE.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.
Obstétrique	CHASTRUSSE.

	MM.
Obstétrique	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Obstétricie Sociale	MAHON
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Physiologie	BENELLI.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à eurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici l'expression de tout mon amour.

A MES ENFANTS ISABELLE ET CHRISTOPHE

A MES PARENTS

En témoignage de ma tendresse et de ma très grande reconnaissance pour leur affection et leur dévouement.

A MA SŒUR ET A SON MARI

Il fut le premier à me montrer les labeurs et les joies du médecin.

A MES BEAUX-PARENTS

En remerciement de toute l'affection qu'ils m'ont témoignée.

A MES BELLES-SŒURS ET BEAUX-FRÈRES

A TOUS LES MIENS

Au Docteur Jean RIVIÈRE

Ancien Interne des Hôpitaux
Assistant au Laboratoire
de Pathologie Générale et Expérimentale
Assistant des Hôpitaux

Inspirateur de ce travail, avec notre gratitude pour ses conseils et l'aide qu'il nous a apportée. En témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A MES AMIS ET MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE
de PATHOLOGIE GÉNÉRALE et EXPÉRIMENTALE

Pour la contribution qu'ils apportèrent à ce travail.

A Monsieur le Médecin-Général de 2e classe GALIACY

Directeur-Adjoint des Services de Santé des Armées
Ancien Directeur de l'Ecole de Santé Navale
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin Général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en chef de 1re cl. CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de guerre 1939-1945

A MES PROFESSEURS ET AUX OFFICIERS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR E. NEUZIL

Maître de Conférences Agrégé de Biochimie médicale
Docteur ès Sciences

MONSIEUR LE PROFESSEUR F.-J. TRAISSAC

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR T. TAYEAU

Professeur de Chimie biologique et médicale
Docteur ès Sciences
Officier d'Académie

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions bien vivement de l'accueil si bienveillant qu'il nous a fait dans son Laboratoire, de l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner et de l'honneur qu'il nous fait en présidant cette thèse.

INTRODUCTION

Joints à des données cliniques soigneusement établies, les dosages hormonaux devraient permettre de faire progresser nos connaissances théoriques et pratiques en hormonologie. C'est dire l'intérêt qu'ils suscitent depuis de longues années et l'importance du chemin à parcourir. Dans la pathologie pituitaire, masculine ou féminine, le clinicien peut attendre beaucoup de l'appréciation exacte des éliminations urinaires en gonadotrophines.

Nous n'insisterons pas ici sur les renseignements qu'il est loisible d'en tirer en gynécologie. Mais dans la pathologie masculine, le médecin se trouve parfois en présence de sujets atteints apparemment d'hypogonadisme dont il est difficile de faire une étude étiologique exacte, étude d'autant plus nécessaire, que la conduite thérapeutique varie considérablement en fonction de cette dernière.

Les hypogonadismes tels que l'eunuchoïdisme hypergonadotrophique primitif et l'hypogonadisme hypergonadotrophique primitif tardif de l'adulte se caractérisent par une forte élémination urinaire de gonadotrophines (estimée par la plupart des auteurs supérieure à 50 unités souris). Cela les oppose à l'hypogonadisme secondaire chez lequel l'échelle d'élimination gonadotrophique quotidienne est très faible.

L'hypogonadisme primitif ne peut bénéficier que d'une thérapeutique de substitution par la testostérone, la pituitaire fonctionnant normalement. Cette hormonothérapie

mâle est à continuer sans arrêt. Par contre, l'hypogonadisme lié à une insuffisance de la pituitaire peut être traité par une substitution, non plus androgénique, mais hypophysaire, tout en essayant de réactiver la glande, si c'est possible, par les moyens dont nous disposons actuellement (méthode physique; dérivés de l'œstradiol).

Enfin, le dosage des gonadotrophines s'avère indispensable dans l'étude des hypogonadismes dissociés, sur lesquels les travaux de Mc Cullagh (47 *bis*), de del Castillo (16 *bis*) et de La Balze (15 *bis*) ont attiré l'attention. Le syndrome de Klinefelter se caractérise par une gynécomastie précoce, d'abord isolée, puis une atrophie testiculaire associée avec une élimination normale des 17 cétostéroïdes et une forte élévation de la gonadotrophinurie (FSH = 150 à 450 unités Souris par 24 heures).

Dans le syndrome de del Castillo et de La Balze, cliniquement voisin du précédent, seuls le dosage des gonadotropes (élimination normale des FSH) et la biopsie permettent la discrimination.

Aussi nous a-t-il paru bon de nous attacher d'abord à établir les chiffres de l'élimination normale des gonadotrophines dans l'urine.

Ce sera l'objet de notre travail, que nous diviserons ainsi :

Première partie. — Recherches et travaux.

1° La technique d'extraction et de dosage ;

2° Les résultats.

Deuxième partie. — Discussion générale :

1° de la méthode ;

2° des résultats.

Conclusion.

RECHERCHES ET TRAVAUX

A. — Technique de l'extraction.

1. *Principes généraux.*

Le kaolin, après avoir été lavé dans une solution normale d'acide chlorhydrique, puis dans l'eau jusqu'à récupération de la neutralité, est mis en suspension aqueuse à 20 %. On obtient ainsi une préparation de réserve que l'on doit agiter fortement avant son utilisation.

On part d'un échantillon de 500 cc. d'urine fraîche prélevé dans les urines de 24 heures. On l'acidifie à *p*H 4,5 par addition d'acide acétique pour le faire passer dans un filtre afin de retenir le mucus et les particules diverses.

On ajoute à ces urines 5 % en volume (soit ici 25 cc.) de la suspension de kaolin et l'on place le tout dans un extracteur que l'on fait tourner pendant une heure.

On centrifuge et on recueille le sédiment en éliminant ce qui surnage. On ajoute de l'eau distillée et après brassage vigoureux, on centrifuge une deuxième fois. Cette opération doit être recommencée plusieurs fois, jusqu'à ce que le liquide de lavage soit parfaitement limpide. En général, il suffit de trois lavages successifs pour que le kaolin soit bien débarrassé de l'urine. Ces lavages remplacent les opérations de dialyse des autres méthodes à l'alcool.

On sépare l'hormone du kaolin en suspendant le culot de centrifugation dans une solution normale d'ammoniaque

d'un volume égal à celui de la suspension de kaolin utilisée (soit 25 cc.).

Après mélange soigneux, on centrifuge et on conserve, cette fois-ci, le liquide surnageant, auquel on ajoute de l'acide acétique glacial jusqu à un *p*H de 8,5. Si un précipité se forme, il est nécessaire de centrifuger une autre fois, puis d'amener le liquide restant à un *p*H de 5,5 toujours par addition d'acide acétique.

Finalement on ajoute lentement et en agitant d'une façon constante 250 cc. d'alcool éthylique à 95° pour placer le tout au réfrigérateur jusqu'à refroidissement complet.

On centrifuge le précipité formé, puis on le laisse sécher dans un courant d'air. La poudre ainsi obtenue est directement utilisable pour les injections.

2. *Détails de la technique.*

Il est préférable de n'utiliser que des urines fraîches, cependant il est possible de se servir d'échantillons ayant séjourné plusieurs jours en glacière.

L'adsorption doit être la plus complète possible. Au début de nos expériences, nous faisions d'abord un mélange soigneux, puis nous placions cette suspension dans une ampoule à décantation ; après une heure, nous recueillions le culot de décantation. Les résultats furent déplorables, presque rebutants, nous n'arrivions à recueillir que des quantités infimes d'hormones, même à partir d'urines de femmes enceintes.

Par la suite, nous avons placé la suspension urine-kaolin dans des cristallisoirs de très grande surface facilitant ainsi l'adsorption. Effectivement, après avoir passé une nuit au frigidaire le kaolin était beaucoup plus riche en hormone.

Finalement, nous utilisons à l'heure actuelle un extracteur hormonal Jouan qui nous donne les plus grandes

satisfactions. Cet appareil, en effet, formé de grandes ampoules cylindriques permet un mélange et un brassage constant du milieu ce qui facilite l'adsorption et permet un gain de temps considérable. Après une heure de marche, l'adsorption est maxima. Le mouvement de rotation ne doit cependant pas être trop rapide, sous peine d'obtenir un résultat contraire à l'effet recherché. La force centrifuge, en effet, par précipitation périphérique du kaolin, ne peut que gêner le mélange régulier du milieu.

De toute les manipulations, celle qui nécessite le plus de soins se trouve être la reprise du culot de kaolin, par la solution ammoniacale normale. La suspension est facile à réaliser, mais du fait de la quantité minime de liquide (25 cc.) et de son adhérence aux parois des récipients, la moindre perte de liquide peut être à l'origine d'erreurs dans le dosage.

Pour les mêmes raisons et afin d'éviter des fractionnements trop nombreux nécessitant un plus grand nombre de manipulations, il est préférable d'utiliser des ampoules à centrifugation de grande contenance (250 cc. étant un minimum). Nous n'avons eu qu'à nous féliciter d'employer des ampoules en matière plastique qui sont douées de plusieurs qualités intéressantes. En premier lieu, étant incassables, elles nous ont évité bien des déboires, dont le moindre n'est pas d'être obligés de recommencer une extraction alors qu'on en voit poindre la fin. D'un autre côté, n'étant pas mouillables, elles sont la réponse aux difficultés de manipulation des liquides que nous avons signalées plus haut.

Pour précipiter l'hormone, nous effectuons un mélange soigneux en utilisant de l'alcool bien réfrigéré (0° si possible), que nous introduisons dans le flacon par très petites quantités à la fois au moyen d'une pipette de grande contenance. Nous laissons le tout au frigidaire pendant la nuit après avoir constaté que le précipité était de beaucoup plus abondant en agissant ainsi.

B. — Technique du dosage.

1° *Principes généraux.*

Si le volume d'eau distillée utilisée pour dissoudre l'hormone est de 10 cc., nous pouvons dire que ces 10 cc. sont équivalents, en valeur hormonale, aux 500 cc. de l'échantillon d'urine et que 1 cc. est équivalent à 50 cc. d'urine. Connaissant le volume des urines éliminées pendant 24 heures, une simple règle de trois donnera la quantité d'hormone excrétée pendant le même temps.

On effectue trois séries d'injections respectivement égales à :

— La première ou dose faible à 1/2 cc. de la solution mère, soit 25 cc. d'urine ;

— La seconde ou dose moyenne à 1 cc. de la solution mère, soit 50 cc. d'urine ;

— La troisième ou dose forte à 2 cc. de la solution mère, soit 100 cc. d'urine.

Chaque série est formée d'un lot de trois animaux, rates impubères, pensant de 25 à 30 grammes.

Les injections s'étalent sur trois jours, à raison de deux injections de 1/2 cc. par jour. La quantité de liquide reçu en tout par l'animal est donc de trois centimètres cubes.

On sacrifie les animaux 96 heures après la première injection.

On prélève l'utérus et les ovaires et après dissection fine on pèse séparément ces différents organes, sans oublier de noter le poids total du tractus génital.

Les moyennes des différents poids obtenus sont rapportées à une courbe étalon dressée selon la même technique d'injections.

Finalement, on calcule la moyenne de chaque dose injectée que l'on reporte séparément au volume total des urines éliminées pendant 24 heures.

2° *Détails de la technique.*

Que ce soit à l'occasion de chaque dosage ou au cours de l'élaboration de la courbe d'étalonnage, il est indispensable de se placer dans les mêmes conditions de technique.

a) *Choix des animaux.* — Depuis que nous avons décidé d'utiliser des femelles impubères de 25 à 30 grammes, la différence maxima du poids ovarien que nous avons constatée sur les témoins est de 3 mg. Il est courant, sur une série de trois animaux, d'avoir des résultats ne différant que de 1 ou 1/2 mg.

Sur la totalité des témoins, que nous avons régulièrement utilisés à l'occasion de chaque dosage ou de chaque étalonnage, nous avons constaté une remarquable régularité dans le poids des ovaires et des utérus. Nous en concluons que chez une femelle Wistar, de notre élevage, pesant 25 à 30 grammes, le poids des ovaires est en moyenne de 12 mg. (les poids minimum et maximum enregistrés étant 10 et 15 mg.).

Le poids de l'utérus est de 17 mg. (les poids minimum et maximum étant respectivement de 15 et 20 mg.).

Le poids du tractus génital, dans son ensemble, sera donc compris entre 25 et 35 mg., et nous pouvons retenir le chiffre de 30 mg. comme une valeur moyenne.

b) *Dilution.* — Nous la faisons à l'aide d'eau distillée. Pour chaque animal, le volume total injecté sera de 3 cc. à raison de 1/2 cc. deux fois par jour et à intervalles réguliers. (En général, à 10 heures du matin et à 18 heures).

c) *Délai.* — Entre la première injection et le moment où nous sacrifions l'animal il s'écoule 96 heures.

d) *Entretien des animaux.* — Comme alimentation, nous leur donnons un aliment complet se présentant sous forme de biscuit fabriqué par la C.I.A.D.A. La boisson est de l'eau ordinaire.

Les animaux sont placés par trois dans de petites cages spécialement conçues à cet effet, afin d'éviter toute erreur d'injection.

e) *Injections.* — Elles sont faites avec une seringue de précision (seringue à insuline) et au moyen d'une aiguille longue et fine. Cette aiguille est enfoncée le plus loin possible sous la peau, que l'on pince fortement au moment de la retirer, afin d'éviter toute perte de liquide. Les six piqûres sont pratiquées en six endroits différents du corps de l'animal, pour obtenir une meilleure répartition et une absorption plus égale de l'hormone. En général, nous les faisons : à la face supérieure du cou ; à la face inférieure du cou ; sur la face dorsale ; sur l'abdomen ; sur les deux flancs.

f) *Sacrifice des animaux.* — Ils sont tués, sous cloche, au gaz d'éclairage. On sait que le gaz d'éclairage provoque une hyperhémie des ovaires mais, dans les conditions de nos expériences, les réactions ovariennes sont déjà trop importantes pour que cette réaction vienne fausser les résultats, comme il se pourrait dans les tests rapides de grossesse basés justement sur cette hyperhémie. D'autre part, tous nos animaux ayant été sacrifiés de la même façon, témoins ou animaux tests, cette cause d'erreur devient négligeable.

g) *Dissection.* — Il faut s'attacher à ce qu'un laps de temps très réduit s'écoule entre la mort de l'animal et la pesée de ses différents organes. Comme la dissection pour être soigneuse, demande toujours pas mal de temps, il vaut mieux ne pas sacrifier trop d'animaux à la fois.

Le prélèvement des organes est facile. Après une laparotomie cruciforme, la masse des viscères abdominaux se

laisse récliner sans difficultés et on tombe sur le plan lombaire, où, même à l'état normal, on distingue facilement l'utérus bifide et les deux ovaires, haut situés, sous les deux masses rénales.

On sectionne le ligament suspenseur de chaque ovaire, qui viennent, entraînant avec eux les cornes utérines et le mésomètre où l'on distingue l'artère utérine. Un coup de ciseau sépare l'utérus du vagin, à l'endroit de la réunion des deux cornes utérines.

Par la suite, il faut disséquer soigneusement tout cet ensemble. En effet, très souvent, les ovaires sont englobés dans une masse de tissu graisseux. D'autre part, le mésomètre et l'artère utérine, particulièrement dilatée dans le cas de réaction positive, ne font pas partie du test. Un petit coup de ciseau au point de jonction utéro-vaginal, sépare le mésomètre du corps utérin et par la suite, en étirant doucement entre deux pinces, on sépare d'un côté le méso et l'artère, de l'autre la corne utérine. On recommence la même opération de l'autre côté. En plaçant les deux cornes utérines dans le prolongement l'une de l'autre, il est aisé de se rendre compte s'il persiste encore une partie du conduit vaginal. En ce cas, un coup de ciseaux remédie à cet oubli.

Les deux ovaires, débarrassés de leur gangue graisseuse, sont séparés de l'utérus au ras de la masse ovarienne.

h) *Pesée.* — Nous la faisons sur une balance de torsion sensible au 1/10 mg. Nous pesons d'abord séparément, ovaires et utérus ; une dernière pesée des deux organes réunis, donnera le poids total de l'appareil génital. Nous pesons les cornes utérines, alors qu'elles sont encore gorgées d'œdème réactionnel.

C) Elaboration de l'echelle d'etalonnage.

Afin d'évaluer la quantité d'hormone contenue dans les urines d'un sujet, il fallait nous reporter soit à des témoins,

soit à une échelle étalon. Nous avons préféré utiliser une courbe d'étalonnage dressée au moyen de l'hormone gonadotrope hypophysaire Choay, et pour cette raison nous avons adopté dans nos mesures la définition d'unité de ces laboratoires :

« *L'hormone est titrée en unités rat, chacune étant définie comme la dose totale d'hormone qui, injectée par voie sous-cutanée deux fois par jour, pendant trois jours à des rats femelles et impubères de 25 jours, double le poids des ovaires 72 heures après la première injection.* »

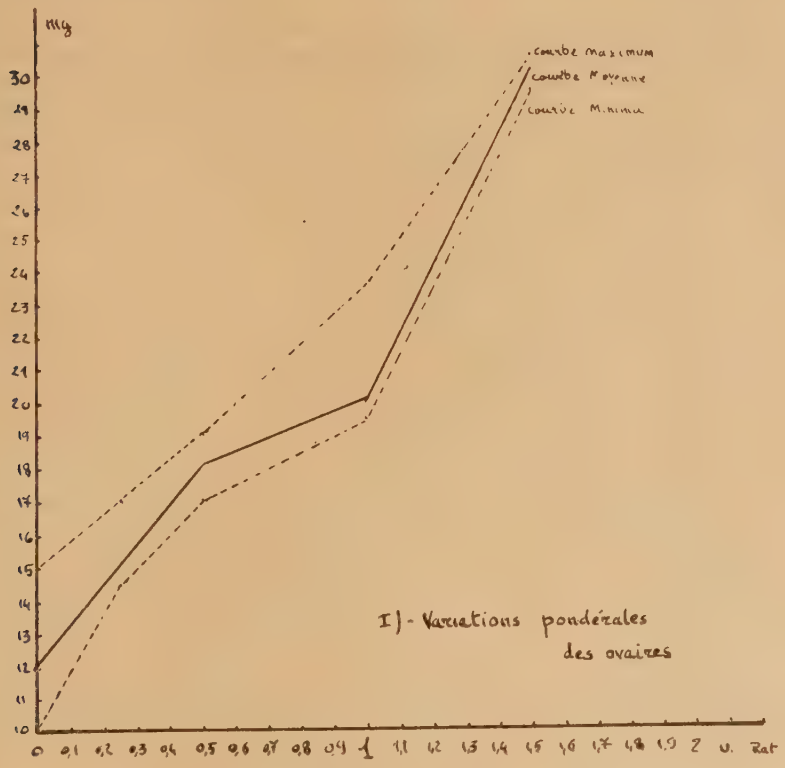
En nous plaçant exactement dans les mêmes conditions précédemment énumérées, nous avons injecté des doses variables d'hormone allant de 0,25 à 36 U.R. Le Laboratoire Choay nous ayant gracieusement procuré des flacons de gonadotrophine spécialement dosée à 2 U.R. par cc., qui nous ont grandement facilité les fractionnements indispensables.

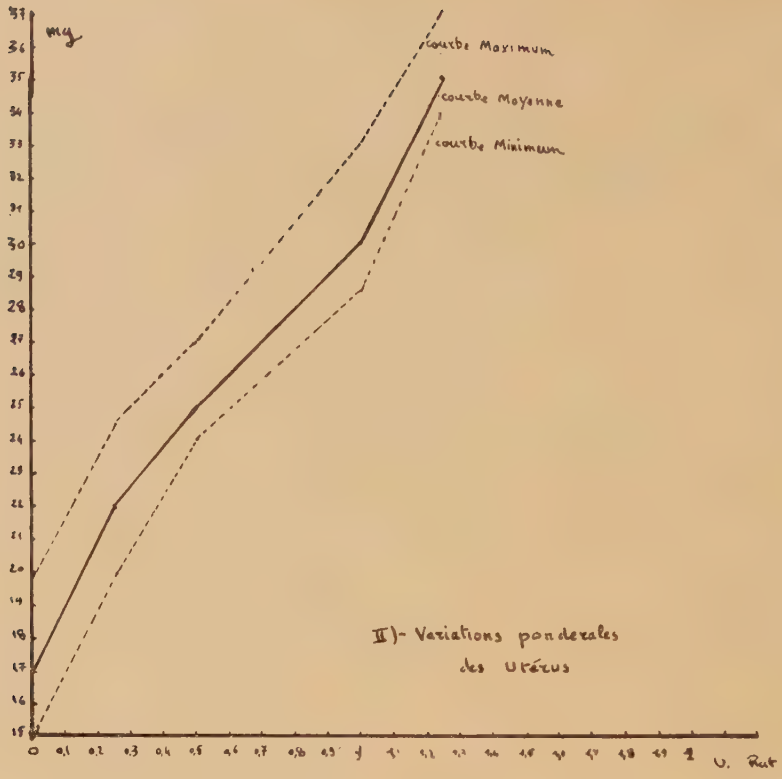
Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous et sur les courbes ci-jointes.

Dose totale d'hormone injectée	*Poids des ovaires*	*Poids des utérus*	*Poids du tractus génital*
—	—	—	—
0,25	15	22	37
0,50	18	25	43
1	20	30	50
1,5	30	40	70
2	45	45	90
4	50	50	100
6	70	70	140
8	80	75	155
10	90	80	170
12	92	85	177
18	95	90	185
24	100	95	195
36	120	100	220

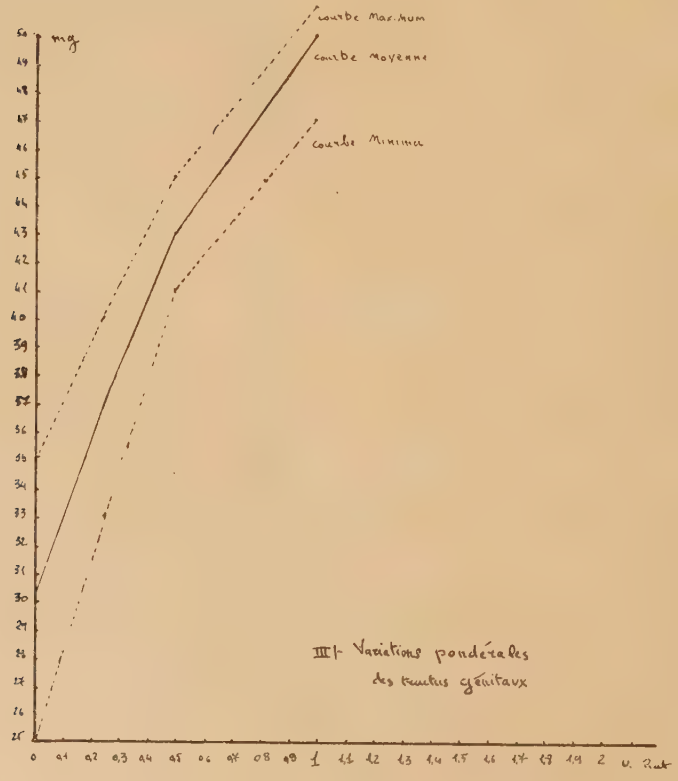
Ces chiffres nous ont servi à dresser trois courbes et il est intéressant de constater que ces courbes ont une allure assez semblable. On remarque également que, si au début, les poids utérins sont supérieurs aux poids ovariens, à partir de 2 U.R. les deux courbes se superposent jusqu'à 6 U.R. Par suite, les poids utérins deviennent inférieurs à ceux des ovaires.

Les résultats obtenus sont, bien entendu, des moyennes calculées après plusieurs séries d'injections de même valeur. Nous avons, pour chaque point de ces courbes, répété le dosage par trois fois et, à chaque fois, sur trois animaux. Nous avons arrondi les chiffres, à la valeur inférieure ou supérieure, selon que les décimales étaient inférieures ou supérieures à 0,50, ce qui nous donne une précision au milligramme près.

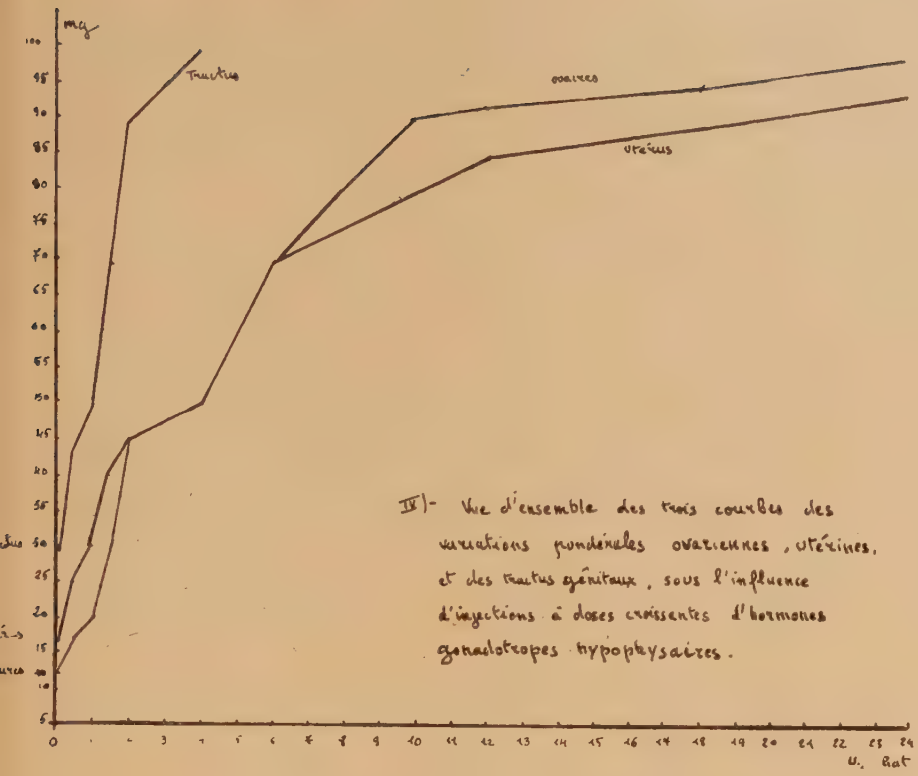




II)- Variations pondérales des utérus



III)- Variations pondérales des testicules génitaux



III)- Vue d'ensemble des trois courbes des variations pondérales ovariennes, utérines, et des testicules génitaux, sous l'influence d'injections à doses croissantes d'hormones gonadotropes hypophysaires.

D. — Resultats des experiences.

Pour juger de la valeur de cette méthode d'extraction et de dosage, nous avons essayé de nous placer dans les meilleures conditions possibles. Nous nous sommes adressé à des hommes chez qui on admet une élimination plus constante que chez la femme. Nous avons choisi un groupe, pris au hasard des bonnes volontés, parmi les Elèves internes de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer, qui sont soumis aux mêmes conditions physiques et alimentaires.

Les urines furent scrupuleusement recueillies entre 9 heures du matin et 9 heures le lendemain matin. L'extraction immédiatement commencée était terminée en fin

d'après-midi et les premières injections aux animaux se faisaient le lendemain au prorata des sujets disponibles réalisant les conditions.

EXPOSÉ DE NOS RÉSULTATS

Pour que le lecteur puisse comprendre aisément de quelle façon nos calculs ont été effectués, voici comment sont dressés les petits tableaux de chacun de nos dosages :

En chapeau : le numéro d'ordre, l'âge du sujet, le volume d'urine éliminé pendant 24 heures.

Viennent ensuite trois petits paragraphes, subdivisés en deux colonnes.

— Dans celle de gauche, sont inscrites les valeurs attribuées :

en 1) - à 25 cc. d'urine ;
en 2) - à 50 cc. d'urine ;
en 3) - à 100 cc. d'urine.

— Dans celle de droite, vous trouverez la quantité d'hormone éliminée par le sujet en 24 heures.

Le premier chiffre donné est celui de l'augmentation pondérale de l'organe envisagé (ovaire. utérus ou tractus génital dans son ensemble). Les trois chiffres donnés dans chaque colonne sont successivement les valeurs minima, maxima et moyenne trouvées.

Le premier paragraphe est consacré aux résultats ovariens ; le second aux résultats utérins et le troisième aux résultats calculés d'après le poids de tout le tractus génital (utérus et ovaires).

A la fin de ce travail, à l'occasion de la discussion de nos résultats, ceux-ci sont groupés dans un tableau récapitulatif qui donnera au lecteur une vue d'ensemble plus facilement appréciable.

N° 1 - 20 ans - 1.000 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15,5	de 0,06 à 0,35 ; my = 0,30	de 2,4 à 14,00 ; my = 12	U.
2) - 19	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,75	de 10 à 18,00 ; my = 15	U.
3) - 27	de 1,25 à 1,48 ; my = 1,45	de 12,5 à 14,8 ; my = 14,5	U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 24,5	de 0,25 à 0,56 ; my = 0,45	de 10,00 à 22,40 ; my = 18	U.
2) - 29	de 0,67 à 1,04 ; my = 0,90	de 13,40 à 20,80 ; my = 18	U.
3) - 30	de 0,75 à 1,08 ; my = 1	de 7,5 à 10,4 ; my = 10	U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 40	de 0,25 à 0,47 ; my = 0,38	de 10 à 18,8 ; my = 15,2	U.
2) - 48	de 0,75 à 1,00 ; my = 0,86	de 15 à 20 ; my = 17,2	U.
3) - 57	de 1,15 à 1,21 ; my = 1,18	de 11,5 à 12,10 ; my = 11,8	U.

Moyennes finales.

Pour les ovaires : de 8,3 à 15,60 ; moy. = 13,66 U.
Pour les utérus : de 6,96 à 17,86 ; moy. = 12,00 U.
Pour les tractus : de 12,10 à 16,96 ; moy. = 14,73 U.

N° 2 - 21 ans - 1.100 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 16	de 0,12 à 0,40 ; my = 0,33	de 5,28 à 17,60 ; my = 14,52	U.
2) - 18	de 0,38 à 0,70 ; my = 0,50	de 8,36 à 15,40 ; my = 11	U.
3) - 20	de 0,60 à 1,03 ; my = 1	de 6,6 à 11,33 ; my = 11	U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 23	de 0,22 à 0,44 ; my = 0,34	de 9,68 à 19,36 ; my = 14,96	U.
2) - 28	de 0,59 à 0,95 ; my = 0,80	de 12,98 à 18,92 ; my = 15,84	U.
3) - 30	de 0,75 à 1,08 ; my = 1	de 8,25 à 11,88 ; my = 11	U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 39	de 0,21 à 0,44 ; my = 0,33	de 9,24 à 19,36 ; my = 14,52	U.
2) - 46	de 0,59 à 0,86 ; my = 0,72	de 12,98 à 18,92 ; my = 15,84	U.
3) - 50	de 0,92 à 1,05 ; my = 1	de 10,12 à 11,55 ; my = 11	U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 6,74 à 14,77 ; moy. = 12,17 U.
Pour les utérus : de 10,30 à 17,38 ; moy. = 14,52 U.
Pour les tractus : de 10,78 à 16,61 ; moy. = 13,78 U.

N° 3 - 21 ans - 1.300 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 15,60 ; my = 13 U.
2) - 18	de 0,38 à 0,70 ; my = 0,50	de 9,88 à 18,20 ; my = 13 U.
3) - 21	de 0,72 à 1,08 ; my = 1	de 9,36 à 14,04 ; my = 13 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 13,00 ; my = 8 U.
2) - 27	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,70	de 13 à 23,40 ; my = 18 U.
3) - 32	de 0,92 à 1,17 ; my = 1,10	de 11,96 à 15,21 ; my = 14,3 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 35	de 0,00 à 0,31 ; my = 0,18	de 0,00 à 16,12 ; my = 9,36 U.
2) - 45	de 0,50 à 0,80 ; my = 0,65	de 13 à 20,80 ; my = 10,96 U.
3) - 53	de 1,05 à 1;12 ; my = 1,08	de 13,65 à 14,56 ; my = 14,04 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 6,41 à 15,95 ; moy. = 13,49 U.
Pour les utérus : de 8,32 à 17,20 ; moy. = 13,50 U.
Pour les tractus : de 8,88 à 17,16 ; moy. = 13,43 U.

N° 4 - 23 ans - 1.100 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 14,5	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,21	de 0,00 à 11,00 ; my = 9,24 U.
2) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,42	de 5,50 à 11 ; my = 9,24 U.
3) - 19,5	de 0,55 à 1,00 ; my = 0,88	de 6,05 à 11 ; my = 9,68 U.

b) *Calcul des résultats urétins.*

1) - 19	de 0,00 à 0,20 ; my = 0,10	de 0,00 à 8,80 ; my = 4,40 U.
2) - 21	de 0,06 à 0,32 ; my = 0,25	de 1,32 à 7,04 ; my = 5,50 U.
3) - 28,5	de 0,63 à 1,00 ; my = 0,85	de 6,93 à 11,00 ; my = 9,35 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 33,5	de 0,00 à 0,26 ; my = 0,13	de 0,00 à 11,44 ; my = 5,72 U.
2) - 38	de 0,16 à 0,41 ; my = 0,29	de 3,52 à 9,02 ; my = 6,38 U.
3) - 48	de 0,75 à 1,00 ; my = 0,86	de 8,25 à 11,00 ; my = 9,46 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 3,83 à 11,00 ; moy. = 9,38 U.
Pour les utérus : de 2,75 à 8,95 ; moy. = 6,41 U.
Pour les tractus : de 3,92 à 10,48 ; moy. = 7,18 U.

N° 5 - 22 ans - 1.000 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 12,00 ; my = 10,00 U.
2) - 16	de 0,13 à 0,40 ; my = 0,33	de 2,60 à 8,00 ; my = 6,60 U.
3) - 18	de 0,37 à 0,70 ; my = 0,50	de 3,70 à 7,00 ; my = 5 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 10,00 ; my = 6 U.
2) - 22	de 0,11 à 0,38 ; my = 0,25	de 2,20 à 7,60 ; my = 5 U.
3) - 26	de 0,40 à 0,73 ; my = 0,60	de 4,00 à 7,30 ; my = 6 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 35	de 0,00 à 0,31 ; my = 0,18	de 0,00 à 12,40 ; my = 7,20 U.
2) - 38	de 0,16 à 0,41 ; my = 0,29	de 3,20 à 8,20 ; my = 5,80 U.
3) - 44	de 0,45 à 0,72 ; my = 0,58	de 4,50 à 7,20 ; my = 5,80 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 2,10 à 9,00 ; moy. = 7,20 U.
Pour les utérus : de 2,06 à 8,30 ; moy. = 5,66 U.
Pour les tractus : de 2,56 à 9,26 ; moy. = 6,26 U.

N° 6 - 24 ans - 980 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15,5	de 0,06 à 0,36 ; my = 0,30	de 2,36 à 14,18 ; my = 11,82 U.
2) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,41	de 4,90 à 9,90 ; my = 8,03 U.
3) - 22	de 0,84 à 1,13 ; my = 1,10	de 8,23 à 11,07 ; my = 10,78 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 22	de 0,12 à 0,38 ; my = 0,25	de 4,70 à 16,33 ; my = 9,8 U.
2) - 26	de 0,40 à 0,73 ; my = 0,60	de 7,84 à 13,60 ; my = 11,76 U.
3) - 34	de 0,06 à 1,27 ; my = 1,15	de 10,38 à 13,24 ; my = 11,19 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 35,5	de 0,13 à 0,39 ; my = 0,27	de 5,09 à 15,28 ; my = 10,60 U.
2) - 43	de 0,40 à 0,75 ; my = 0,50	de 7,84 à 14,70 ; my = 9,80 U.
3) - 56	de 1,12 à 1,19 ; my = 1,15	de 10,97 à 11,66 ; my = 11,27 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 5,16 à 11,71 ; moy. = 10,21 U.
Pour les utérus : de 7,64 à 11,06 ; moy. = 10,91 U.
Pour les tractus : de 7,96 à 13,88 ; moy. = 10,55 U.

N° 7 - 25 ans - 1.200 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 12	de 0,00 à 0,12 ; my = 0,00	de 0,00 à 5,76 ; my = 0 U.
2) - 16	de 0,13 à 0,40 ; my = 0,33	de 3,12 à 9,60 ; my = 7,92 U.
3) - 18	de 0,37 à 0,70 ; my = 0,50	de 4,44 à 8,40 ; my = 6 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 16	de 0,00 à 0,06 ; my = 0,00	de 0,00 à 2,88 ; my = 0 U.
2) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 6 ; my = 4 U.
3) - 25	de 0,30 à 0,62 ; my = 0,50	de 3,60 à 7,44 ; my = 6 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 28	de 0,00 à 0,09 ; my = 0,00	de 0,00 à 4,16 ; my = 0 U.
2) - 36	de 0,06 à 0,34 ; my = 0,22	de 1,44 à 8,16 ; my = 5,28 U.
3(- 43	de 0,41 à 0,65 ; my = 0,50	de 4,92 à 7,80 ; my = 6 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 2,52 à 7,92 ; moy. = 4,64 U.
Pour les utérus : de 1,20 à 5,44 ; moy. = 3,33 U.
Pour les tractus : de 2,12 à 6,70 ; moy. = 3,76 U.

N° 8 - 23 ans - 1.150 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 13,80 ; my = 11,50 U.
2) - 19	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,75	de 11,50 à 20,70 ; my = 17.25 U.
3) - 22	de 0,84 à 1,13 ; my = 1,10	de 9,66 à 12,99 ; my = 12,65 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 11,50 ; my = 6,90 U.
2) - 25	de 0,30 à 0,62 ; my = 0,50	de 6,90 à 14,26 ; my = 11,50 U.
3) - 30	de 0,75 à 1,08 ; my = 1	de 8,62 à 12,42 ; my = 11,50 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 35	de 0,00 à 0,31 ; my = 0,18	de 0,00 à 14,26 ; my = 8,28 U.
2) - 44	de 0,45 à 0,72 ; my = 0,58	de 10,35 à 16,56 ; my = 13,34 U.
3) - 52	de 1,02 à 1,10 ; my = 1,05	de 11,73 à 12,65 ; my = 12,07 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 7,05 à 15,83 ; moy. = 13,80 U.
Pour les utérus : de 5,17 à 12,72 ; moy. = 9,96 U.
Pour les tractus : de 7,32 à 17,49 ; moy. = 11,23 U.

N° 9 - 20 ans - 1.000 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 12,00 ; my = 10 U.
2) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,42	de 5 à 10 ; my = 8,40 U.
3) - 20	de 0,61 à 1,03 ; my = 1	de 6,10 à 10,30 ; my = 10 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 10,00 ; my = 6 U.
2) - 26	de 0,40 à 0,73 ; my = 0,60	de 8 à 14,60 ; my = 12 U.
3) - 30	de 0,75 à 1,08 ; my = 1	de 7,50 à 10,80 ; my = 10 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 35	de 0,00 à 0,31 ; my = 0,18	de 0,00 à 12,40 ; my = 7,20 U.
2) - 43	de 0,40 à 0,65 ; my = 0,50	de 8 à 13 ; my = 10 U.
3) - 50	de 0,92 à 1,05 ; my = 1	de 9,20 à 10,50 ; my = 10 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 3,70 à 10,76 ; moy. = 9,46 U.
Pour les utérus : de 5,16 à 11,80 ; moy. = 9,33 U.
Pour les tractus : de 5,33 à 11,93 ; moy. = 9,06 U.

N° 10 - 22 ans - 1.000 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 11	de 0,00 à 0,06 ; my = 0,00	de 0,00 à 2,40 ; my = 0,00 U.
2) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,42	de 5 à 10 ; my = 8,40 U.
3) - 19	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,75	de 5 à 9 ; my = 7,50 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 17	de 0,00 à 0,10 ; my = 0,00	de 0,00 à 4 ; my = 0,00 U.
2) - 22	de 0,12 à 0,38 ; my = 0,25	de 3,40 à 7,60 ; my = 5 U.
3) - 27	de 0,50 à 0,85 ; my = 0,70	de 5 à 8,50 ; my = 7 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 28	de 0,00 à 0,10 ; my = 0,00	de 0,00 à 4 ; my = 0,00 U.
2) - 39	de 0,21 à 0,44 ; my = 0,33	de 2,20 à 8,80 ; my = 6,60 U.
3) - 46	de 0.59 à 0,86 ; my = 0,72	de 5,90 à 8,60 ; my = 7,20 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 3,33 à 7,13 ; moy. = 5,30 U.
Pour les utérus : de 2,80 à 6,70 ; moy. = 4,00 U.
Pour les tractus : de 2,70 à 7,13 ; moy. = 4,60 U.

N° 11 - 24 ans - 950 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 13	de 0,00 à 0,16 ; my = 0,08	de 0,00 à 6,08 ; my = 3,04 U.
2) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 5,70 ; my = 4,75 U.
3) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,42	de 2,37 à 4,75 ; my = 3,99 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 16	de 0,00 à 0,05 ; my = 0,00	de 0,00 à 1,90 ; my = 0,00 U.
2) - 18	de 0,00 à 0,15 ; my = 0,05	de 0,00 à 2,85 ; my = 0,95 U.
3) - 25	de 0,30 à 0,62 ; my = 0,50	de 2,85 à 5,89 ; my = 4,75 U.

c) *Calcul des résultats des tractus.*

1) - 29	de 0,00 à 0,13 ; my = 0,00	de 0,00 à 4,94 ; my = 0,00 U.
2) - 33	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,11	de 0,00 à 4,75 ; my = 2,09 U.
3) - 42	de 0,35 à 0,58 ; my = 0,46	de 3,32 à 5,51 ; my = 4,37 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 0,79 à 5,51 ; moy. = 3,92 U.
Pour les utérus : de 0,95 à 3,21 ; moy. = 1,90 U.
Pour les tractus : de 1,10 à 5,00 ; moy. = 2,19 U.

N° 12 - 23 ans - 1.000 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 14	de 0,00 à 0,23 ; my = 0,17	de 0,00 à 9,20 ; my = 6,80 U.
2) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 6,00 ; my = 5,00 U.
3) - 18	de 0,37 à 0,70 ; my = 0,50	de 3,7 à 7,00 ; my = 5,00 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 16	de 0,00 à 0,06 ; my = 0,00	de 0,00 à 2,40 ; my = 0,00 U.
2) - 21	de 0,06 à 0,32 ; my = 0,25	de 1,20 à 6,40 ; my = 5,00 U.
3) - 26	de 0,40 à 0,73 ; my = 0,60	de 4,00 à 7,30 ; my = 6,00 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 30	de 0,00 à 0,16 ; my = 0,00	de 0,00 à 6,40 ; my = 0,00 U.
2) - 36	de 0,06 à 0,34 ; my = 0,22	de 1,20 à 6,80 ; my = 4,40 U.
3) - 44	de 0,45 à 0,72 ; my = 0,58	de 4,50 à 7,20 ; my = 5,80 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 1,20 à 7,40 ; moy. = 5,60 U.
Pour les utérus : de 1,73 à 5,36 ; moy. = 3,66 U.
Pour les tractus : de 1,90 à 6,80 ; moy. = 3,40 U.

N° 13 - 21 ans - 1.250 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 16	de 0,12 à 0,40 ; my = 0,33	de 6,00 à 20,00 ; my = 16,50 U.
2) - 18	de 0,37 à 0,70 ; my = 0,50	de 9,25 à 17,50 ; my = 12,50 U.
3) - 20	de 0,61 à 1,03 ; my = 1	de 7,63 à 12,87 ; my = 12,50 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 12,50 ; my = 7,50 U.
2) - 24	de 0,23 à 0,50 ; my = 0,42	de 6,75 à 12,50 ; my = 10,50 U.
3) - 26	de 0,40 à 0,73 ; my = 0,60	de 5,00 à 9,12 ; my = 7,50 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 36	de 0,06 à 0,34 ; my = 0,21	de 3,00 à 17,00 ; my = 10,50 U.
2) - 42	de 0,35 à 0,58 ; my = 0,46	de 8,75 à 14,50 ; my = 11,50 U.
3) - 46	de 0,58 à 0,86 ; my = 0,72	de 7,25 à 10,75 ; my = 9,00 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 7,62 à 16,79 ; moy. = 13,83 U.
Pour les utérus : de 3,58 à 11,37 ; moy. = 8,50 U.
Pour les tractus : de 6,00 à 14,08 ; moy. = 10,00 U.

N° 14 - 26 ans - 925 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 16	de 0,12 à 0,40 ; my = 0,33	de 4,44 à 14,80 ; my = 12.21 U.
2) - 18	de 0,37 à 0,70 ; my = 0,50	de 6,84 à 12,95 ; my = 9,25 U.
3) - 21	de 0,73 à 1,08 ; my = 1,05	de 5,95 à 9,99 ; my = 9,71 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 17	de 0,00 à 0,10 ; my = 0,00	de 0,00 à 3,7 ; my = 3,7 U.
2) - 19	de 0,00 à 0,20 ; my = 0,10	de 0,00 à 3,7 ; my = 1,8 U.
3) - 24	de 0,23 à 0,50 ; my = 0,42	de 2,12 à 4,62 ; my = 3,88 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 33	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,11	de 0,00 à 9,25 ; my = 4,07 U.
2) - 37	de 0,11 à 0,38 ; my = 0,25	de 2,03 à 7,03 ; my = 4,62 U.
3) - 45	de 0,50 à 0,79 ; my = 0,64	de 4,62 à 7,30 ; my = 5,92 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 5,74 à 12,58 ; moy. = 10.39 U.
Pour les utérus : de 0,70 à 4,00 ; moy. = 3,12 U.
Pour les tractus : de 2,20 à 7,76 ; moy. = 4,87 U.

N° 15 - 25 ans - 1.080 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 14	de 0,00 à 0,23 ; my = 0,12	de 0,00 à 9,93 ; my = 5,18 U.
2) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,42	de 5,40 à 10,80 ; my = 9,07 U.
3) - 19	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,75	de 5,40 à 9,72 ; my = 8,10 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 18	de 0,00 à 0,15 ; my = 0,05	de 0,00 à 6,48 ; my = 2,16 U.
2) - 21	de 0,06 à 0,31 ; my = 0,20	de 1,29 à 6,69 ; my = 4,32 U.
3) - 25	de 0,30 à 0,62 ; my = 0,50	de 3,24 à 6,69 ; my = 5,40 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 32	de 0,00 à 0,22 ; my = 0,07	de 0,00 à 9,50 ; my = 3,02 U.
2) - 38	de 0,15 à 0,41 ; my = 0,30	de 3,24 à 8,85 ; my = 6,48 U.
3) - 44	de 0,45 à 0,72 ; my = 0,65	de 4,86 à 7,77 ; my = 7,02 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 3,60 à 10,15 ; moy. = 7,45 U.
Pour les utérus : de 1,51 à 6,75 ; moy. = 3,96 U.
Pour les tractus : de 2,70 à 8,70 ; moy. = 5,50 U.

N° 16 - 23 ans - 1.020 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 12,24 ; my = 10,20 U.
2) - 18	de 0,47 à 0,70 ; my = 0,50	de 9,56 à 14,28 ; my = 10,20 U.
3) - 19	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,75	de 5,10 à 9,18 ; my = 7,65 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 19	de 0,00 à 0,20 ; my = 0,10	de 0,00 à 8,16 ; my = 4,80 U.
2) - 23	de 0,27 à 0,44 ; my = 0,34	de 5,50 à 8,97 ; my = 6,93 U.
3) - 26	de 0,40 à 0,73 ; my = 0,60	de 4,08 à 7,44 ; my = 6,12 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 34	de 0,00 à 0,28 ; my = 0,15	de 0,00 à 11,42 ; my = 6,12 U.
2) - 41	de 0,30 à 0,50 ; my = 0,38	de 6,12 à 10,20 ; my = 7.75 U.
3) - 45	de 0,50 à 0,78 ; my = 0,65	de 5,10 à 7,95 ; my = 6,63 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 4,55 à 11,90 ; moy. = 9,35 U.
Pour les utérus : de 3,19 à 8,15 ; moy. = 5,95 U.
Pour les tractus : de 3,74 à 9,85 ; moy. = 6,83 U.

N° 17 - 23 ans - 990 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 16	de 0,12 à 0,40 ; my = 0,34	de 4,68 à 15,62 ; my = 13,28 U.
2) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,42	de 4,88 à 9,76 ; my = 8,20 U.
3) - 19	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,75	de 4,10 à 8,78 ; my = 7,32 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 19	de 0,00 à 0,20 ; my = 0,10	de 0,00 à 7,81 ; my = 3,90 U.
2) - 24	de 0,22 à 0,50 ; my = 0,25	de 4,29 à 9,76 ; my = 4,88 U.
3) - 29	de 0,66 à 1,03 ; my = 0,90	de 6,44 à 10,24 ; my = 8,87 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 35	de 0,00 à 0,31 ; my = 0,18	de 0,00 à 12,10 ; my = 7,03 U.
2) - 43	de 0,40 à 0,65 ; my = 0,50	de 7,81 à 12,69 ; my = 9,76 U.
3) - 51	de 1 à 1,08 ; my = 1,02	de 9,76 à 10,53 ; my = 9,95 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 4,55 à 11,38 ; moy. = 9,60 U.
Pour les utérus : de 3,57 à 9,27 ; moy. = 5,88 U.
Pour les tractus : de 5,85 à 11,77 ; moy. = 8,91 U.

N° 18 - 22 ans - 1.000 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,25	de 0,00 à 12,00 ; my = 10,00 U.
2) - 17	de 0,25 à 0,50 ; my = 0,42	de 5 à 10 ; my = 8,40 U.
3) - 19	de 0,50 à 0,90 ; my = 0,75	de 5 à 9 ; my = 7,50 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 10 ; my = 6 U.
2) - 24	de 0,23 à 0,50 ; my = 0,42	de 4,60 à 10 ; my = 8,40 U.
3) - 28	de 0,58 à 0,95 ; my = 0,80	de 5,8 à 9,5 ; my = 8 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 35	de 0,00 à 0,31 ; my = 0,18	de 0,00 à 12,40 ; my = 7,20 U.
2) - 41	de 0,30 à 0,50 ; my = 0,41	de 6 à 10 ; my = 8,20 U.
3) - 47	de 0,68 à 0,93 ; my = 0,79	de 6,8 à 9,3 ; my = 7,90 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 3,33 à 10,33 ; moy. = 8,63 U.
Pour les utérus : de 3,46 à 9,80 ; moy. = 7,46 U.
Pour les tractus : de 4,02 à 10,50 ; moy. = 7,76 U.

N° 19 - 26 ans - 1.120 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 15,5	de 0,06 à 0,35 ; my = 0,29	de 2,68 à 15,68 ; my = 12,99 U.
2) - 18	de 0,37 à 0,70 ; my = 0,50	de 8,28 à 15,68 ; my = 11,20 U.
3) - 20	de 0,61 à 1,04 ; my = 1	de 6,83 à 11,64 ; my = 11,20 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 19	de 0,00 à 0,20 ; my = 0,10	de 0,00 à 8,96 ; my = 4,48 U.
2) - 22	de 0,11 à 0,38 ; my = 0,25	de 2,46 à 8,51 ; my = 5,60 U.
3) - 27	de 0,50 à 0,85 ; my = 0,70	de 5,60 à 9,52 ; my = 7,84 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 34,5	de 0,00 à 0,30 ; my = 0,16	de 0,00 à 13,44 ; my = 7,16 U.
2) - 40	de 0,25 à 0,48 ; my = 0,37	de 5,60 à 10,75 ; my = 8,28 U.
3) - 47	de 0,67 à 0,93 ; my = 0,79	de 7,50 à 10,41 ; my = 8,84 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 5,93 à 14,03 ; moy. = 11,79 U.
Pour les utérus : de 2,68 à 8,99 ; moy. = 5,97 U.
Pour les tractus : de 4,36 à 11,43 ; moy. = 8,09 U.

N° 20 - 25 ans - 980 cc. d'urine.

a) *Calcul des résultats ovariens.*

1) - 16	de 0,13 à 0,40 ; my = 0,34	de 5,09 à 15,68 ; my = 13,32 U.
2) - 17,5	de 0,31 à 0,60 ; my = 0,46	de 5,97 à 11,76 ; my = 9,01 U.
3) - 22	de 0,83 à 1,13 ; my = 1,10	de 8,13 à 11,07 ; my = 10,78 U.

b) *Calcul des résultats utérins.*

1) - 20	de 0,00 à 0,25 ; my = 0,15	de 0,00 à 9,80 ; my = 5,88 U.
2) - 22	de 0,12 à 0,38 ; my = 0,25	de 2,35 à 7,46 ; my = 4.90 U.
3) - 30	de 0,75 à 1,08 ; my = 1	de 7,33 à 10,58 ; my = 9,08 U.

c) *Calcul des résultats des tractus génitaux.*

1) - 36	de 0,06 à 0,34 ; my = 0,21	de 2,35 à 13,32 ; my = 8,23 U.
2) - 39,5	de 0,24 à 0,46 ; my = 0,36	de 4,70 à 9,01 ; my = 7,05 U.
3) - 52	de 1,02 à 1,09 ; my = 1,06	de 9,99 à 10,68 ; my = 10,20 U.

Moyennes finales

Pour les ovaires : de 6,36 à 12,83 ; moy. = 11,03 U.
Pour les utérus : de 3,22 à 9,28 ; moy. = 6,62 U.
Pour les tractus : de 5,68 à 11,00 ; moy. = 8,49 U.

DISCUSSION GÉNÉRALE

A. — La methode de dosage.

Discuter des modalités techniques du dosage des gonadotrophines conduit à une étude toujours plus approfondie de la physiologie de ces hormones, de leur pharmacodynamie, de leurs propriétés et d'autre part soulève des difficultés inhérentes à tous les dosages biologiques.

Nous essaierons seulement de dégager, ici, les points essentiels en faisant porter la discussion sur :

— La nature du produit dosé ;

— Les modalités du recueil des urines ;

— Les procédés de concentration en produit actif ;

— Le choix de l'animal-test ;

— Le choix du critère d'activité gonadotrope ;

— L'établissement des unités et des courbes de référence ;

— Enfin, nos résultats.

1° *Nature du produit dosé.*

Nous nous sommes limités dans notre travail au dosage des gonadotrophines chez l'homme normal. En principe, donc, il ne peut être question que de FSH et de LH. Comme le remarquent déjà Pedersen-Bjergaard et Tonnesen (57) chez la femme au cours du cycle menstruel : « Les valeurs d'excrétions gonadotrophiques chez la femme, non enceinte, sont dues à une gonadotrophine hypophysaire et ne peuvent être converties en unités internationales. »

Il ne peut y avoir de doute sur ce point. Mais la discussion reste ouverte entre les auteurs, sur les possibilités de dosage sélectif, entre LH et FSH. Nous n'en reprendrons pas tous les stades, car elle devrait être reprise en détails pour chacun des textes successivement publiés dans la littérature, ce qui n'est pas possible, outre le facteur temps, en raison de l'état fragmentaire de ces différentes recherches.

Henry (32) écrit justement que, pour bien faire, il faudrait :

« — Pouvoir séparer FSH et LH quantitativement. Cela n'est pas possible actuellement pour les extraits urinaires.

» — Utiliser systématiquement des animaux hypophysectomisés.

» — Faire la preuve expérimentale que dans le sang ou dans l'urine, les produits existent bien de façons séparées. »

Signalons ici que Fraenkel-Conrat, Li, Simpson et Evans (23), Evans et Gorbman (18) ont établi le rapport FSH-LH chez la femelle de rat hypophysectomisée à 2 ou 3 pour 1 (d'après Evans et Simpson) (19). C'est ce même rapport qu'étudie Loraine (47). « Les effets gonadotrophiques des urines de femme non enceinte sont vraisemblablement dus à la présence dans l'urine, en proportion variable, de FSH et de LH. »

Loraine (47) signale également que : « On pourrait démontrer que le test de l'utérus de souris est au mieux un test qualitatif, plus qu'un test quantitatif et qu'on ne peut que lui faire une confiance faible ou nulle pour l'évaluation des fluctuations minimes de l'excrétion gonadotrophique. De plus, il n'est pas justifié de convertir la réponse de l'utérus de souris en unités FSH. Peut-être le terme de « gonadotrophines totales » serait-il plus approprié. »

Il serait donc prématuré de la part du clinicien, d'attendre d'un dosage des gonadotrophines urinaires, des résultats détaillés et une réponse en unités FSH ou LH. Il doit savoir

qu'en l'état actuel du problème, le chiffre fourni par le laboratoire ne lui donne qu'un renseignement approximatif sur le fonctionnement global de la pituitaire dans le secteur gonadotrope de cette glande. Cette information est manifestement insuffisante et ne peut conduire à des directives thérapeutiques rigides.

Il reste par conséquent à pousser les recherches dans les trois voies indiquées par HENRY (32). Peut-être est-ce dans ce domaine qu'il faut attendre beaucoup des méthodes chromatographiques.

2° *Recueil des urines.*

La plupart des auteurs ne mentionnent pas la façon dont ils recueillent leurs échantillons d'urine. Ainsi en est-il de BRADBURY et des BROWN (7).

DEKANSKI (16) se réfère à des urines fraîches de 24 heures, ainsi que BENARD et ses collaborateurs (4).

GUINET et BETHOUX (27), HENRY (32), récoltent les urines sur cyanure de mercure (2 cg. pour le volume des urines de 24 heures) placé dans le bocal dès avant la première miction.

PEDERSEN-BJERGAARD et TONNESEN (57) ne craignent pas de se servir d'urines recueillies depuis plus d'une semaine, qu'ils se contentent de désinfecter avec 5 ml. de chloroforme et 15 ml. d'alcool rectifié.

« Les antiseptiques hydrosolubles sont à rejeter, car ils peuvent être toxiques pour les animaux » (SIMONNET et SIMON) (65).

3° *Méthodes de concentration.*

SIMONNET et SIMON (65) ont fait une étude très complète des procédés de concentrations des gonadotrophines urinaires. Le problème à résoudre est celui d'une concentration

sans destruction, sans entraînement de substances capables de superposer leurs effets à ceux des gonadotrophines (œstrogènes ou androgènes notamment), ou douées de toxicité.

On peut classer ainsi les différentes modalités utilisées dans ce but et répondant plus ou moins parfaitement aux trois conditions que nous venons de mentionner.

Techniques chimiques : précipitation par l'alcool absolu ; l'acétone ; le sulfate d'ammoniaque ; l'acide phosphotungstique ; l'acide phosphomolybdique ; l'acide benzoïque ; l'acide tannique.

Techniques physiques : ultrafiltration ; ultracentrifugation ; dialyse ; distillation sous pression ; moussage ; adsorption.

La méthode d'adsorption connaît une application de plus en plus large. L'adsorbant est constitué par des corps divers : charbon activé ; kaolin ; alumine ; permutite.

Les appréciations portées sur la méthode au kaolin sont d'ordre variable.

Henry (32) écrit, en 1954 : « La méthode au kaolin, si elle permet une économie d'alcool, demande des manipulation des plus longues. »

Breant (9) a adopté la méthode de Bradbury et Brown (7) mais s'élève contre la suppression par Benard (4) des lavages à l'éther préconisé dans les techniques originales et qui auraient pour but d'éliminer les œstrogènes. Cette suppression « nous semble entraîner une cause d'erreurs importantes ».

En fait, Bradbury et les Brown (7) ne signalent pas de lavages à l'éther du précipité. Il en est de même pour Loraine (47) et pour Mac Arthur (51) utilisant des rats hypophysectomisés.

Dekanski (16) seul, lave à l'éther sans en préciser la durée et le motif. D'après son texte, il semble que ce soit seulement pour préparer au séchage du précipité.

Dekanski (16) signale par ailleurs : « Il est improbable que les extraits contiennent suffisamment d'œstrogènes ou d'androgènes pour produire des effets directs ou indirects. »

En résumé, nous dirons avec Dekanski (26), que : « La méthode d'adsorption sur kaolin est efficiente, simple, rapide ; elle fournit des extraits relativement atoxiques et ultérieurement utilisables pour la purification, l'isolement et la standardisation des gonadotropes. »

Pour notre part, nous ne craindrons pas de dire que ces extraits nous ont paru totalement atoxiques, puisque nous n'avons eu aucun décès parmi les nombreux animaux utilisés à l'occasion des différentes expériences que nous avons faites.

4° *Choix de l'animal.*

Ce chapitre doit être étudié en détail, au moins à deux points de vue. Il s'agit d'abord de savoir s'il est préférable d'utiliser des animaux hypophysectomisés ou non et, en second lieu, à quel animal donner la préférence.

Disons tout de suite que nous ne nous occuperons ici que de la Rate et de la Souris, laissant de côté les autres animaux tests proposés pour le dosage des gonadotrophines et surtout au cours de l'état gravidique : crapaud, grenouille, lapine, ver de terre...

a) Indiscutablement, il faudrait arriver à ne faire de dosages des gonadotrophines que sur des animaux hypophysectomisés. Ces animaux doivent être également impubères. C'est dire les difficultés techniques de l'hypophysectomie dans ces conditions, sans parler des précautions à prendre après l'intervention. Cependant, il est bien évident

que l'on se met ainsi dans les conditions d'observation idéales. On a pu écrire que la pituitaire de l'animal test était indispensable pour l'apparition des effets des gonadotrophines exogènes. Cette affirmation est contredite par les connaissances les plus solidement établies de la physiologie des gonadotrophines.

Pour nous résumer et ne pas alourdir le débat, il nous paraît excellent de citer ici les phrases pertinentes de R. Moricard (48) :

« Pour la standardisation des gonadotrophines, le rat impubère hypophysectomisé semble difficile à utiliser systématiquement...

» Pour définir l'activité pharmacodynamique des gonadotrophines, il est absolument essentiel d'étudier les résultats observés sur l'ovaire de la rate impubère hypophysectomisée. »

b) Le deuxième problème est plus difficile à résoudre. Il revient en fait à discuter du choix du critère le mieux approprié au dosage qui nous occupe. Les expérimentateurs se partagent en deux groupes.

Les uns utilisent la souris, les autres la rate. De ces deux animaux, on apprécie les variations pondérales de l'ovaire et de l'utérus, puis on établit, parfois, le rapport entre ces deux données La facilité d'obtention d'élevages homogènes de ces animaux explique la vogue dont ils jouissent. Il faut cependant savoir qu'il existe en ce qui concerne le poids de leur tractus génital, des variations d'une souche à l'autre et d'une année à l'autre, dans le même élevage (Simonnet et Simon) (65).

Par ailleurs, on observe de grandes variations de la réceptivité selon la race. Le tableau suivant est emprunté à Evans et Simpson (19).

Réponses différentes de deux races de rates a des préparations de I.C.S.H.

Races	*Dose totale d'extraits pituitaires de mouton*	*Vésicules séminales* *Poids*	*Vésicules séminales* *Augmentation par rapport aux témoins*
—	—	—	—
Long-Evans	5,00	19	55
»	0,50	13	6
»	0,05	14	14
Sprague-Dawley	2	47	370
»	1	38	280
»	0,50	28	180
»	0,25	22	120
»	0,12	18	80

Cela rend compte, pour une part au moins, des discordances que l'on note à la lecture des résultats publiés dans la littérature.

A la suite de Levin et Tyndale (41), nombre d'auteurs ont préconisé l'utilisation de la souris impubère, dont on apprécie les variations pondérales utérines. La principale raison de cette attitude réside dans la plus grande sensibilité de l'utérus de la souris, par rapport à celui de la rate.

Henry (32) ne donne pas de pourcentage, mais pose que l'utérus de la souris est : « moins fidèle avec l'hormone chorionique ».

Guinet et Bethoux (27) écrivent : « L'utérus de souris est environ 30 fois plus sensible que l'ovaire de rate et environ 6 fois plus que l'utérus de ce même animal. »

Evans et Simpson (19) donnent cependant des chiffres différents, pour lesquels le lecteur voudra bien se reporter au tableau suivant :

	Rapport : souris/rat		
Hormone	*Poids ovarien*	*Ouverture vaginale*	*Poids utérins*
—	—	—	—
Ménopause	12/1	3/1	5/1
Hormone chorionique humaine..	1/1 à 3/1	— de 5/1	5/1
Hormone sérique de jument	5/1	— de 20/1	5/1

D'autres auteurs restent fidèles aux rats établissant l'activité gonadotrope d'après les variations histologiques des testicules (notamment Mac Arthur (51) sur le rat hypophysectomisé), ou bien sur celles de l'ovaire et de l'utérus de la rate dont nous venons de voir la moindre sensibilité par rapport aux ovaires et utérus de souris.

Pour notre part, en raison de nos disponibilités pratiques, nous nous sommes intéressé aux poids utérins et ovariens de rates, établissant ensuite le poids total et le rapport entre les deux poids utérins et ovariens.

Le tableau suivant, auquel nous renvoyons le lecteur, illustre la sensibilité de nos animaux et nous a paru en justifier l'emploi, après Zondek (19), Kurzrok et Kreedman (19), Frank, Goldberger, Salmon et Felshin (19), Katzman (19), Bradbury et les Brown (19), Evans et Gorbman (19), les Heller (19), Benard, Moreau-Lalande et Rambert (19)...

RÉSULTATS DE NOS EXPÉRIENCES

(excrétions de 24 heures)

N°	Ovaires Poids mini.	Ovaires Poids maxi.	Ovaires Poids moyen	Utérus Poids mini.	Utérus Poids maxi.	Utérus Poids moyen
1	8,30	15,60	13,60	6,90	17,80	12 U.
2	6,70	14,70	12,20	10,30	17,40	14,50 U.
3	6,40	15,90	13,50	8,30	17,20	13,40 U.
4	0	11	9,20	5,50	11	9,20 U.
5	2,10	9	7,20	2,10	8,30	5,70 U.
6	5,20	11,70	10,20	7,60	11,10	10,90 U.
7	2,50	7,90	4,60	1,20	5,40	3,30 U.
8	7	15,80	13,80	5,17	12,70	10 U.
9	3,70	10,70	9,40	5,20	11,80	9,30 U.
10	3,30	7,10	5,30	2,80	6,70	4 U.
11	0,80	5,50	3,90	0,90	3,20	1,90 U.
12	1,20	7,40	5,60	1,70	5,30	3,60 U.
13	7,60	16,80	13,80	3,60	11,40	8,50 U.
14	5,70	12,60	10,40	0,70	4	3,10 U.
15	3,60	10,10	7,40	1,50	6,70	3,90 U.
16	4,50	11,90	9,30	3,20	8,10	5,90 U.
17	4,50	11,30	9,60	3,60	9,30	5,90 U.
18	3,30	10,30	8,60	3,50	9,80	7,50 U.
19	5,90	14	11,80	2,70	9	6 U.
20	6,40	12,80	11	3,20	9,30	6,60 U.
Totaux	88,70	232,10	190,40	79,67	195,50	145,20 U.
Moyenne	4,43	11,60	9,52	3,98	9,77	7,26 U.

N°	Tractus génitaux Poids mini.	Tractus génitaux Poids maxi.	Tractus génitaux Poids moyen	Rapports : ovaires utérus Poids mini.	Rapports : ovaires utérus Poids maxi.	Rapports : ovaires utérus Poids moyen
1	12,10	16,90	13,60	1,02	0,91	1,13
2	10,80	16,60	13,80	0,65	0,84	0,84
3	8,80	16,90	13,40	0,77	0,92	1,00
4	13,90	10,50	7,20	0,00	1,10	1,00
5	2,60	9,20	6,30	1,00	1,08	1,26
6	7,90	13,90	10,50	0,68	1,06	0,94
7	2,10	6,70	3,70	2,08	1,46	1,38
8	7,30	17,50	11,20	1,54	1,24	1,38
9	5,30	11,90	9,00	0,71	0,90	1,01
10	2,70	7,10	4,60	1,56	1,20	1,35
11	1,10	5,00	2,20	0,88	1,71	2,05
12	1,90	6,80	3,40	0,70	1,39	1,55
13	6	14	10,00	2,11	1,45	1,62
14	2,20	7,80	4,90	9,14	3,15	3,36
15	2,70	8,70	5,50	2,40	1,50	1,89
16	3,70	9,80	6,80	1,40	1,46	1,57
17	5,80	11,70	8,90	1,25	1,21	1,62
18	4,00	10,00	7,80	0,97	1,10	1,14
19	4,30	11,40	8,00	2,14	1,55	1,96
20	5,70	11,00	8,50	2,00	1,37	1,66
Totaux	110,90	223,40	169,30	33,00	26,60	29,71
Moyenne	5,54	11,17	8,46	1,60	1,33	1,48

5° *Les unités.*

Nous retiendrons seulement les unités définies par les différents auteurs, à partir du rat et de la souris.

A) Unites rat.

Unités F.S.H.

1. *Animaux hypophysectomisés* :

a) Evans, Simpson, Tolksdorf, Jensen (17) définissent ainsi l'unité rat : « *C'est la quantité minima de l'extrait qui, administrée en trois fois à vingt-quatre heures d'intervalle chez la rate hypophysectomisée à l'âge de 26 à 28 jours et opérée depuis 6 à 8 jours, est suffisante pour provoquer l'apparition 72 heures après la première injection, des follicules normaux, non atrétiques, pourvu d'un antrum sans lutéinisation. L'unité d'activité est obtenue avec 3 gamma de l'extrait pur de F.S.H. d'hypophyse.* »

b) Greep Van Dyke, Chow (26), établissent l'unité rat chez le mâle hypophysectomisé de 21 jours, utilisé 2 jours après l'opération. Le produit à essayer est administré en 4 injections quotidiennes. L'examen est pratiqué le 5e jour et le développement pondéral du testicule constitue le critère d'activité.

La méthode n'est applicable que si la préparation injectée est vierge de toute contamination par la lutéostimuline, qui augmente elle-même le poids des testicules. Cette condition limite l'intérêt pratique de la réaction (Lemaire et Delbarre) (39).

2. *Animaux impubères non hypophysectomisés* (*rats femelles*) :

a) Evans, Simpson, Tolksdorf et Jensen (17) définissent l'unité comme : « *la plus petite quantité qui, injectée par*

voie sous-cutanée à des rates de 24 à 26 jours, en même temps qu'une dose standard d'hormone chorionique (H.C.G.), augmente l'effet de cette hormone de 100 %. »

Cette méthode ne serait utilisable, d'après Li et Evans (42 *bis*) que chez l'animal hypophysectomisé.

b) L'unité internationale se définit comme l'activité de 0,25 mg. de la préparation standard, conservée au Département des Etalons Biologiques à l'Institut National de Recherches Médicales de Londres.

L'unité rat est équivalente à 10 U.I.

Unites I.C.S.H.

1. *Animaux hypophysectomises* :

a) Unité Greep Van Dyke et Chow (26) : *dose nécessaire pour provoquer un accroissement de 100 % du poids du lobe ventral de la prostate du rat de 21 jours hypophysectomisé et recevant 2 jours après l'opération, le produit à tester en 4 injections à 24 heures d'intervalle et par voie intra-péritonéale.*

L'examen est fait le 5e jour. La dose équivaut à 50 ou 100 gamma de l'extrait purifié de l'hypophyse de mouton.

b) Unité Simpson (67) : *quantité minima d'extrait suffisante pour compenser les altérations des cellules thécales de la rate de 26 à 28 jours, hypophysectomisée depuis 6 à 8 jours et recevant, 6 à 8 jours après l'intervention, en 3 injections à 24 heures d'intervalle, l'extrait à éprouver par voie intra-péritonéale.*

L'examen histologique a lieu 72 heures après la première injection. Cet effet est produit par une dose totale de 5 gammas d'extrait hypophysaire purifié de mouton.

2. *Animaux non hypophysectomisés* :

a) Unité FEVOLD (20). En 1939, cet auteur et ses collaborateurs ont défini l'unité comme : « *La quantité d'hormone produisant une augmentation de* 100 % *du poids ovarien, l'ovaire s'étant accru antérieurement de* 100 %, *sous l'influence de F.S.H.* »

En 1943, ces mêmes auteurs ajoutent à cette notion, la production concomitante de « corpora lutea ».

En 1943, toujours, ils ont décrit une autre unité chez le rat mâle, comme : « *la quantité nécessaire pour augmenter de* 100 % *le poids des vésicules séminales et des glandes de la coagulation par rapport aux témoins.* » Les témoins étant des rats de 22 jours, de 35 à 40 grammes. Les animaux sont injectés deux fois par jour pendant 4 à 5 jours et autopsiés 24 heures après la dernière injection.

Il faut, à l'égard de cette unité et de la méthode, faire deux remarques :

— C'est une méthode utilisable seulement pour tester les préparations de I.C.S.H., étant donné la nécessité qui nous est faite de connaître le taux de F.S.H. nécessaire à la production des premiers 100 % d'augmentation pondérale de l'ovaire.

— Sa sensibilité est grandement influencée par la race des animaux utilisés. FRAENKEL, CONRAT, LI, SIMPSON, EVANS (23), FEVOLD (20).

b) Unité PEDERSEN-BJERGAARD et TONNESEN (56) : «*Quantité qui,* 100 *heures après la première injection, triple le poids utérin, l'utérus étant pesé frais.* »

« *Une unité rat de gonadotrophine chorionique correspond à* 1/5 *d'unité internationale.* » « *Les valeurs d'excrétion gonadotrophique chez la femme, non enceinte, sont dues à une*

gonadotrophine hypophysaire et ne peuvent être converties en unités internationales. »

c) Unité BRUNER (10) : «*Quantité qui entra/ne un début de kératinisation vaginale chez la rate de 21 jours.* »

d) L'unité BENARD (4) qui, avec ses collaborateurs, a introduit en France, en 1952, la technique de BRADBURY et BROWN (7). Ils définissent l'unité chez la rate impubère de 21 jours non hypophysectomisée : « *comme la quantité déterminant une augmentation de* 100 % *du poids utérin par rapport aux témoins.* »

B) UNITES SOURIS.

Elles concernent toutes des animaux impubères qui ne sont pas hypophysectomisés. Nous les avons classées en :

a) UNITE OVAIRE. — Quantité suffisante pour augmenter de 100 % le poids ovarien par rapport aux témoins. La dose totale est équivalente à 50 ou 100 gamma d'extrait hypophysaire purifié de mouton.

b) UNITE UTERUS. — Elle fut définie par LEVIN et TYNDALE (41), puis adoptée successivement par un grand nombre d'auteurs : EVANS et GORBMAN (18), DEKANSKI (16), GUINET et BETHOUX (27)...

« *Quantité nécessaire pour augmenter de* 100 *à* 150 % *le poids utérin par rapport au poids moyen de l'utérus des témoins.* »

La dose totale est équivalente à 50 à 100 gammas de l'extrait hypophysaire purifié de mouton.

Il existe un certain nombre de variantes. Citons celle des HELLER qui considèrent l'unité comme : « la quantité contenue dans la dilution la plus faible entraînant la plus petite augmentation de poids de l'utérus (29).»

c) UNITE VESICULE SEMINALE. — « *Dose déterminant une augmentation de poids de* 100 % *des vésicules séminales par rapport aux témoins.* »

d) UNITE TESTICULE. — Chez le pigeon impubère de un mois ou chez le poussin de un jour : « *L'unité est la plus petite quantité d'hormone qui détermine un accroissement de* 100 % (65). »

Cette réaction est considérée comme spécifique de l'hormone endocrino-séxocinétique par SIMPSON, LI et EVANS, qui ont proposé ce test pour la standardisation de L.H (66).

Un certain nombre d'auteurs en sont restés à la référence que constitue l'échantillon standard international de gonadotrophine chorionique. Tels : ALBERT (1), LORAINE (47)...

Nous emprunterons à LORAINE (47) la définition de l'unité internationale chorionique : « *Par définition, une unité internationale est l'activité contenue dans* 0,1 *milligramme de la préparation standard.* »

Nous nous permettrons de porter à la connaissance du lecteur un tableau d'équivalence publié par HENRY (R.) et THEVENET (M.) (31).

Appréciations en unités internationales des principaux tests proposés pour l'étude de la gonadotrophine choriale

UNITÉS SOURIS.

Mâle : augmentation de 100 % du poids des vésicules séminales	2	U.I.
Femelle : formation d'un canal vaginal et œstrus	2,5	U.I.

UNITÉS RAT.

Mâle : augmentation de 100 % du poids des vésicules séminales	2,5	U.I.

Femelle : Ouverture du vagin	1 à 2	U.I.
b) Hyperhémie ovarienne.....	0,75	U.I.
c) Augmentation du poids des ovaires ...	5 à 10	U.I.
des utérus	1	U.I.

Nous joindrons également un autre tableau tiré d'un article d'Evans (22).

Tests.	Unités *appréciées comme équivalentes à une dose d'extraits hypophysaires totaux purifiés de mouton* (mg).	
A) Unités F.S.H.		
1) Femelle de rat impubère de 26 jours hypophysectomisée.		
Rétablissement du follicule (histologique).....	0,003	U.I.
Injection 7 à 10 fois par jour, pendant 3 jours.		
2) Femelle de rat impubère normale de 24 à 25 jours.		
Augmentation combinée avec une dose standard de H.C.G. (pendant 3 jours.).	0,003	U.I.
B) Unités I.C.S.H.		
1) Femelle de rat impubère de 26 jours hypophysectomisée.		
Restauration des cellules interstitielles.	0,005	U.I.
Augmentation après F.S.H. (7 à 10 injections par jour pendant 3 jours par voie sous-cutanée)...	0,001	U.I.
2) Mâle, rat impubère, hypophysectomisé. Injecté 2 fois par jour pendant 4 jours par voie sous-cutanée.		
Augmentation de 100% lobe ventral de la prostate	0,050 à 0,100	U.I.
Augmentation pondérale des testicules de 100 %	0,50	U.I.
3) Pigeon impubère de 33 jours. Injecté pendant 4 jours par voie intra-musculaire.		
Augmentation pondérale des testicules de 100 %	0,03	U.I.

4) Poussin de 1 jour. Injecté pendant 5 jours par voie sous-cutanée.

Augmentation pondérale des testicules de 100 %	5,0	U.I.
Modifications histologiques testiculaires	0,1	U.I.

Les données que nous venons de rappeler, conduisent au dernier acte du dosage. Après le prélèvement et la pesée des organes génitaux, il reste à traduire le poids en unités. Il y a deux matières de procéder :

L'une consiste en la recherche de la plus petite dilution, donnant encore un effet gonadotrope net. C'est la plus couramment utilisée, car nous ne disposons pas d'échantillons d'hormones pituitaires pures.

Il faut remarquer que cette manière de procéder se justifie pour les dosages effectués chez la femme enceinte, puisque nous disposons d'un échantillon standard international d'hormone chorionique.

Chez la femme non gravide, et a fortiori chez l'homme, il n'en est plus de même, et c'est là la raison de la multiplicité des unités proposées et de leur non équivalence.

Nous avons antérieurement signalé que : « les valeurs d'excrétions gonadotrophiques chez la femme non gravide sont dûes à une gonadotrophine hypophysaire et ne peuvent être converties en unités internationales » (Pedersen-Bjergaard et Tonnesen) (56).

Aussi nous a-t-il paru intéressant d'établir une courbe de références en nous basant sur l'activité des extraits pituitaires gonadotropes que le Laboratoire Choay nous a gracieusement et très libéralement fournis.

Simonnet et Simon (65), Guinet et Bethoux (27) s'élèvent en termes identiques contre cette méthode, « Aléatoire dans le cas des gonadotrophines, car elle présuppose dans la réceptivité gonadique et seconde, une constance dont on est loin d'être assurés. » (Simonnet et Simon).

Mais il nous semble que cette objection doit être encore plus générale, enlevant alors, ce qui n'a pas manqué d'être souligné, toute valeur à quelque dosage biologique que ce soit.

L'expérience pratique nous ayant montré une certaine constance dans les réponses pondérales, nous nous sommes cru autorisé à procéder ainsi, d'autant plus que SIMONNET et SIMON (65) corrigent un peu plus loin leurs dires, en écrivant que la courbe de référence : « peut être utilisée dans le cas des réactions pondérales de la prostate (LORAINE, 45 *bis*), ainsi que dans l'essai de la prolactine. »

B. — DISCUSSION DES RESULTATS.

Les chiffres d'excrétions gonadotrophiques de l'homme normal sont variables d'un auteur à l'autre. Nous transcrirons ici le tableau emprunté à EVANS et SIMPSON (19). Nous y avons ajouté les résultats des travaux de BAHN, LORENZ, BENNET et ALBERT (3).

GONADOTROPHINES DANS L'URINE D'HOMMES NORMAUX

Auteurs	*Critères d'unité*	*Valeur normale* (par jour) *Mini.*	*Maxi.*	*Moyenne*
KATZMAN (1933) ..	Œstrus vaginal ...	4 MU	19 MU	7 RU (28 MU)
KATZMAN (1937) ..	ouverture vaginale.	2 RU (lit.)	4 à 7 RU	
SAETHRE (1935)		11 MU	38 MU	28,4 MU
HELLER (1941).....		2,5 MU	10 MU	
LEVIN (1941).....	augmentation pondérale utérine de 150 %	10 MU	25 MU	
EVANS (1942).....	augmentation pondérale utérine de 100 %	6 MU	20 MU (par litre)	
CATCHPOLE (1942).		7 MU	20 MU	10 MU
WERNER (1943). ...	augmentation pondérale utérine de 100 %	5 MU	120 MU	40 MU
KLINEFELTER (1943)		7 à 13 MU ; 53 à 105 ; 13 à 26 MU		
BAHN (1952)	rats, mâles et femelles, hypophy. sectomisés	2 unités FSH pour 1.200 cc. d'urine moins d'1 unité LH.		

Il ressort de ces chiffres :

— une certaine variabilité d'une méthode à l'autre ;

— des chiffres moyens plus forts chez l'homme que chez la femme ;

— des variations considérables entre les individus et d'un moment à l'autre chez le même sujet (EVANS et SIMPSON) (19).

BAHN, LORENZ, BENNETT et ALBERT (3) ont publié des chiffres très inférieurs à ceux habituellement constatés. Il est intéressant de constater que, malgré une technique apparaissant identique, nous avons trouvé des taux d'éliminations urinaires gonadotrophiques beaucoup plus importants.

Nous pouvons conclure, après nos calculs, que le taux d'éliminations urinaires gonadotropes de l'homme normal est aux alentours de 8 U.R. Les chiffres minima et maxima enregistrés étant de 3 et 16.

Notre étude porte sur des rates impubères, celle de BAHN et de ses collaborateurs sur la rate impubère hypophysectomisée. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de travail comparable à celui de BAHN, qui nous a paru d'une rigueur, d'une objectivité et d'un esprit critique tout à fait remarquables. Il paraît souhaitable de suivre des protocoles identiques à celui de ces auteurs pour savoir s'il faut ou non admettre des chiffres d'excrétions gonadotropes urinaires quotidiennes de l'ordre de 2 à 3 unités.

Le problème est d'importance, car il soulève de multiples questions, non seulement techniques, mais physiologiques : dualité des gonadotrophines, nature exacte des sécrétions pituitaires gonadotropes, métabolisme de ces hormones, rôle du rein dans leur élaboration urinaire... Il entre seulement dans notre propos de les signaler, notre travail ne pouvant avoir la prétention de résoudre, même partiellement, de tels problèmes.

CONCLUSIONS

L'étude des éliminations hormonales prenant chaque jour plus d'importance en clinique humaine, nous nous sommes attachés à l'étude des gonadotrophines urinaires.

La technique de BRADBURY (T.-J.), BROWN (E.S.) et BROWN (W.-E.) nous a paru la plus adaptée à cet égard.

Nous avons utilisé des rates impubères de 25 grammes et choisi comme critère de dosage les variations pondérales des ovaires et des utérus, considérés isolément ou ensemble.

L'expérience que nous en avons acquise a confirmé ses avantages :

— efficacité et simplicité du procédé de concentration ;

— économie considérable d'alcool à 95°.

En observant de façon systématique ses modalités, nous avons trouvé, que chez l'homme normal de 20 à 26 ans, l'élimination quotidienne des gonadotrophines urinaires est en moyenne de 8,5 U.R. Rat, leschiffres extrêmes allant de 3 à 16 U.R. Rat.

Deux points restent cependant litigieux; ils ne sont pas liés à la méthode de BRADBURY et des BROWN, mais à l'incertitude qui régit encore le problème des unités biologiques et celui de l'établissement des courbes de référence. Tous deux posent encore bien des points d'interrogation que nous ne pouvons avoir la prétention de résoudre dans ce travail.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni a favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
SARIC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 15 Juillet 1954.

Pour le Recteur,
Le Doyen délégué : E. BRUS

BIBLIOGRAPHIE

1. Albert (A.), Berkson (J.). — *J. Clin. Endocrinol.*, 1951, **2**, 805-820.
2. Bahn (R.-C.), Lorenz (N.), Bennett (W.-A.), Albert (A.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1953, **82**, 777-782.
3. Bahn (R.-C.), Lorenz (N.), Bennett (W.-A.), Albert (A.). — *Endocrinology*, 1953, **52**, 135-139.
4. Benard (H.), Cruz-Horn (M^me^ A.), Moreau-Lalande (M^lle^), Rambert (P.). — *Ann. Endocr.*, 1952, **13**, 310-311.
5. Berna (G.). — *La méthode spectographique pour le dosage des hormones gonadotropes* (thèse de Médecine, Nancy, 1950).
6. Bigwood (E.-J.), Wodon (Cl.). — *II^e^ Congrès international de Biochimie*, Paris, 1952, 21-27 juillet, 48-49.
7. Bradbury (T.-J.), Brown (E.-S.), Brown (W.-E.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1949, **71**, 228-232.
8. Breant (P.). — *Semaine des Hôpitaux*, 1953, **29**, 420-429.
9. Breant (P.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1954, **12**, 85-88.
10. Bruner (J.-A.). — *J. Clin. Endocrinol.*, 1951, **2**, 360-374.
11. Butt (W.-R.), Crooke (A.-C.). — *Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology*, 1953, **5**, 44-51.
12. Butt (W.-R.), Crooke (A.-C.). — *J. Endocrinol.*, 1953, **9**, 41-42.
13. Catchpole (H.-R.), Greulich (W.-W.), Sollenberger (R.-T.). — *Am. J. Physiol.*, 1938, **123**, 32-33.
14. Ceresa (F.), Gamma (G.). — *Minerva Medica*, 1950, **41**, 1101-1107.

14 *bis*. Casida (C.-E.), Casida (B.-R.), Chapman (A.-B.). — *Endocrinology*, 1952, **51**, 148-151.

15. De la Balze, Argonz. — *La Medicina*, 1948, **8**, 303-304.

15 *bis*. De la Balze (F.-A.), Arrilaga (F.-C.), Irazu (J.), Mancini (R.-E.). — *J. Clin. Endocrinol. a. Metab.*, 1952, **12**, 1426-1444.

16. Dekanski (J.). — *British J. Exp. Path.*, 1949, **30**, 272-282.

16 *bis*. Del Castillo (E.-B.), Trabucco (A.), Onativa (A.). — *Acta Endocrinol.*, 1953, **12**, 8-22.

17. Evans (H.-M.), Simpson (H.-E.), Tolksdorf (J.), Jensen (H.). — *Endocrinology*, 1939, **25**, 329.

18. Evans (H.-M.), Gorbman (A.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1942, **49**, 674.

19. Evans (H.-M.), Simpson (M.-E.). — *The hormones*, Acad. Press Inc., New-York, 1950, **2**.

20. Fevold (H.-L.). — *J. Biol. Chem.*, 1939, **128**, 82-92.

21. Fluhmann (C.-F.). — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1947, **33**, 931-941.

22. Fluhmann (C.-F.). — *Proc. Soc. exper. Biol. N.-Y.*, 1951, **77**, 472-473.

23. Fraenkel-Conrat (H.), Li (C.-H.), Simpson (M.-E.), Evans (H.-M.). — *Endocrinology*, 1940, **27**, 793.

24. Friedman (M.-H.), Weinstein (S.-L.). — *Endocrinology*, 1937, **21**, 489-494.

25. Gorbman (A.). — *Endocrinology*, 1945, **37**, 177-190.

26. Greep (R.-O.), van Dyke (H.-B.), Chow (B.-F.). — *J. Biol. Chem.*, 1940, **133**, 289.

27. Guinet (P.), Bethoux (R.). — *Rev. Lyonnaise de Méd.*, 1954, **3**, 133-164.

28. Haley (T.-J.). — *Am. J. Pharm. Ass.*, 1950, **39**, 136-137.

29. Heller (C.-G.), Heller (E.-J.). — *Endocrinology*, 1939, **24**, 319-325.

30. Henninot (E.), Boulangé (F.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1952, **10**, 568-571.

31. Henry (R.), Thevenet (M.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1952, **10**, 417.

32. Henry (R.). — *Ann. Biol. Clin.*, 1954, **12**, 25-45.

33. Horsky (J.). — *Biol. Lisky.*, 1950, **31**, 2, 69-71.

34. Kassenaar (A.-A.-H.), Paesi (F.-J.-A.). — *Acta Endocrinologica*, 1951, **8**, 125-130.

35. Kaztman (P.-A.), Doisy (E.-A.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1933, **31**, 188-189.

36. Kaztman (P.), Godfrid (M.), Cian (C.-K.), Doisy (E.-A.). — *J. Biol. Chem.*, 1943, **148**, 501-507.

37. Lajos (L.), Pali (K.). — *Endokrinologin.*, 1951, **28**, 129-134.

38. Lajos (L.), Szontagh (F.), Pali (K.). — *Acta Medica Acad. Scient. Hungariae*, 1953, **3**, 265-272.

39. Lemaire (A.), Delbarre (F.), Michard (J.-P.). — *Les stimulines hypophysaires*, Masson édit., 1951.

40. Levin (L.), Tyndale (H.-H.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1936, **34**, 516-518.

41. Levin (L.), Tyndale (H.-H.). — *Endocrinology*, 1937, **21**, 619-628.

42. Li (C.-H.). — *Vitamins and hormones*, 1949, **7**, 223-252.

42 *bis*. Li (C.-H.), Evans (H.-M.). — *Endocrinology*, 1948, **3**, 141.

43. Li (C.-H.), Simpson (M.-E.), Evans (H.-M.). — *Endocrinology*, 1940, **27**, 803-808.

44. Lloyd (C.-W.), Morley (M.), Morrow (K.), Lobotsky (J.), Hughes (E.-C.). — *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 636-645.

45. Loraine (J.-A.), Matthew (G.-B.). — *J. Obst. Gyn. Brit. Empire*, 1950, **57**, 542-551.

45 *bis*. Loraine (J.-A.). — *J. of Endocrinology*, 1950. **6**, 319

46. Loraine (J.-A.). — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1952, **59**, 535-557.

47. Loraine (J.-A.). — *Ciba Foundation. « Colloquia on endocrinology »*, 1953, **5**, 58-73.

47 *bis*. Mac Cullagh (E.-P.), Sirridge (W.-T.), Mac Intosh (H.-W.). — *J. Cl. Endocr.*, 1950, **10**, 1533-1546.

48. Moricard (R.). — *Ciba Foundation.* « *Colloquia on endocrinology* », 1953, **5**, 33-43.

49. Moricard (F.). — *Ciba Foundation.* « *Colloquia on endocrinology* », 1953, **5**, 52-57.

50. Moricard (F.). — *Hormonologie sexuelle*, 1 vol., Masson, Paris.

51. Mc Arthur (J.-W.). — *Endocrinology*, 1952, **50**, 304-309.

52. Mc Cullagh (D.-R.), Bowman (W.-E.). — *Endocrinology*, 1940, **27**, 525-526.

53. Neukomm (S.). — *Experienta* (Suisse), 1951, **7**, n° 9, 349-350.

54. Nougue (G.). — *Le dosage des gonadotrophines hypophysaires par la méthode de Klinefelter-Albright dans la pratique endocrinologique* (thèse Toulouse, 1952).

55. Pali (K.), Kummerlander (L.), Domany (G.). — *Zbl. Gyn.*, 1951, **73**, 1231-1235.

56. Pedersen-Bjergaard (G.), Pedersen-Bjergaard (K.). — *Acta Endocrinologica*, 1948, **1**, 263-281.

57. Pedersen-Bjergaard (K.), Tonnesen (M.). — *Acta Endocrinologica*, 1948, **1**, 38-60.

58. Pedersen-Bjergaard (K.), Tonnesen (M.). — *Acta Endocrinologica*, 1951, **7**, 270-280.

59. Pontonnier et Barraud. — *Toulouse Médical*, 1953, **54**, 266-275.

60. Riviere (J.) et Bernard (J.). — *J. Méd. Bordeaux*, 1953, **130**, 32-42.

61. Rollins (W.-C.), Cole (H.-H.). — *Endocrinology*, 1952, **51**, 203-209.

62. Saethre (H.). — *Zeitsch. Vitam. Hormon u. Ferment. Forschung.*, 1951-1952, **4**, 428-449.

63. Scott (L.-D.). — *Br. J. Exp. Path.*, 1940, **21**, 320-324.

64. Simonnet (H.) et Beclere (C.). — *Presse Médicale*, 1943, **8**, 91-92.

65. Simonnet (H.) et Simon (C.). — *Endocrinologie sexuelle. Questions d'actualité*, Doin et Masson, Paris, 1953.

66. Simpson (M.-E.), Li (C.-H.), Evans (H.-M.). — *Endocrinology*, 1942, **30**, 969-976.

67. Simpson (M.-E.), Li (C.-H.), Evans (H.-M.). — *Endocrinology*, 1942, **30**, 976-984.

68. Smith (P.-H.), Albright (F.), Dodge (E.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1942, **43**, 1761-1766.

69. Thomsen (O.), Pedersen-Bjergaard (K.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 1143-1147.

70. Thomsen (O.), Pedersen-Bjergaard (K.). — *Ztsch. Geburts. Gynak.*, 1936, **112**, 202-233.

71. Varney (R.-F.), Koch (F.-C.). — *Endocrinology*, 1942, **30**, 399-407.

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère
—
1954

Dépôt légal n° 15.486 — 3e Trimestre 1954